

Felix Carl Fabian Schmitt
Dr. med.

Die Bedeutung der Inflammation für die hepatozelluläre Integrität bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Privatdozent Dr. med. Stefan Hofer

Der CaspAct-LTPL-Trial wurde auf den Intensiv- und Intermediate-Care Stationen des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt. Es wurden insgesamt 150 Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum einer LTPL unterzogen in diese Studie eingeschlossen. Die hier vorgelegte Arbeit bezieht sich auf eine Zwischenauswertung nach den ersten 100 Patienten und beschreibt die Inflammationsantwort im Rahmen der orthotopen Lebertransplantation.

In der Betreuung von Patienten nach einer LTPL sind die behandelnden Ärzte immer wieder mit besonderen Problemstellungen und deren weitreichender Konsequenzen konfrontiert. Es gibt z.B. bis zum heutigen Tage keine nicht-invasive Möglichkeit eine Abstoßungsreaktion von einer Transplantatinfektion zu unterscheiden. Zur Validierung eines solchen Verdachts müssen deshalb invasive Untersuchungen, welche mit einem nicht unerheblichen Risiko für den Patienten assoziiert sind, durchgeführt werden. Darüber hinaus stellen auch Perfusionsstörungen bzw. Organ-assoziierte Komplikation, wie z.B. Blutungen, Gefäßverschlüsse oder Anastomoseninsuffizienzen eine erhebliche Gefahr für das Überleben der Patienten dar. Deswegen ist es das Ziel des CaspAct-LTPL Trials, verlässliche Frühmarker für komplizierte Verläufe nach LTPL zu identifizieren, um gefährdete Patienten frühzeitig einer zielgerichteten Therapie zuführen zu können.

Im Rahmen des hier vorliegenden Promotionsprojektes wurden die Inflammationsmarker IL-6, TNF-alpha und sICAM-1 hinsichtlich ihrer Eignung als Frühmarker für einen komplikativen Verlauf nach Transplantation untersucht. Dafür wurde den Patienten sowohl vor der Operation, als auch in den ersten sieben postoperativen Tagen Blut entnommen und die entsprechenden Marker mittels ELISA-Kits untersucht. Es erfolgte anhand der klinischen Daten eine Kurzeitauswertung an Tag 10 und eine Langzeitauswertung an Tag 180 im Rahmen derer folgende Komplikationen dokumentiert wurden: Perfusionsstörungen und Organ-assoziierte Komplikationen, sowie infektiologische und immunologische Komplikationen.

Im Rahmen der Kurzeitenauswertung entfielen 37 Patienten (37%) auf die Kontrollgruppe, ohne jegliche Komplikation. Auf die Gruppe mit einem komplikativen Verlauf entfielen 63 Patienten (63%), wobei hier nochmals zwei Subgruppen unterschieden wurden. Da bei den Patienten mit einem komplizierten Verlauf auch mehrere verschiedene Komplikationen gleichzeitig vorliegen konnten, waren innerhalb der Subgruppen auch Doppelnennungen möglich.

Demnach konnte bei 39 Patienten (39%) eine Perfusionsstörung bzw. Organ-assoziierte Komplikation und bei 46 Patienten (46%) eine infektiologische bzw. immunologische Komplikation nachgewiesen werden. Bei den Perfusionsstörungen bzw. Organ-assoziierten Komplikationen waren Gefäßverschlüsse und Blutungen bei 30 Patienten (30%) führend, biliäre Komplikationen konnten bei 3 Patienten (3%) nachgewiesen werden und 6 Patienten (6%) zeigten seltene Komplikationen im Rahmen von Interventionen. In der Subgruppe von Patienten mit einer infektiologisch-immunologischen Komplikation wurden als häufigste Ursachen in 27 Fällen Infektionen (27%) und in 9 Fällen Abstoßungsreaktionen (9%) dokumentiert. Es verstarben in den ersten 10 Tagen nach LTPL 5 Patienten (5%).

In der Langzeitauswertung bis Tag 180 stieg vor allem die Häufigkeit von infektiologischen (n=42, 42%) und biliären (n=24, 24%) Komplikationen deutlich an. 89% der Studienpatienten überlebten das erste halbe Jahr nach der Transplantation. Die als Frühmarker für einen komplizierten Verlauf untersuchten Inflammationsmarker zeigten unterschiedliche Verläufe. sICAM-1 zeigte im Zuge der intraoperativen Hochdosis-Corticosteroidtherapie unmittelbar post-transplantationem seinen insgesamt niedrigsten Wert, um nachfolgend wieder langsam anzusteigen. Im Gegensatz hierzu konnte für IL-6, bedingt durch den Ischämie- und Reperfusionsschaden, direkt nach der Transplantation die höchsten Plasmakonzentrationen verzeichnet werden. Im späteren Verlauf zeigte IL-6 einen erneuten Anstieg. Die Plasmakonzentrationen von TNF-alpha zeigten erst im späteren Verlauf eine Erhöhung.

Der erneute Anstieg des IL-6 sowie der verzögerte Anstieg des TNF-alpha könnte einer ischämischen Schädigung geschuldet sein, da gerade in der Gruppe mit Perfusionsproblemen dieser Verlauf besonders ausgeprägt war. Denkbar wäre diesbezüglich auch, dass der Anstieg der beiden Marker mit einem größeren Bedarf an regenerativen Einflüssen verbunden ist.

Dennoch konnte aufgrund der trägen Dynamik aller drei Inflammationsmarker und der damit verbundenen zeitlichen Verzögerung, kein zeitlicher und somit auch kein

therapeutischer Vorteil in der Identifizierung von Patienten mit einem komplizierten Verlauf gezogen werden. Der Einsatz dieser Marker als frühe Indikatoren für einen komplikativen Verlauf muss daher als eher ungeeignet angesehen werden.